

公開特許公報

昭53-44539

⑯Int. Cl.²
C 07 C 101/30
A 61 K 31/215

識別記号
AAA
ABU

⑯日本分類
16 C 64
16 C 84
16 D 3
30 G 128.1
30 H 321.5
30 H 1

厅内整理番号
7330-43
7457-43
6793-44
7432-44
5727-44
5727-44

⑯公開 昭和53年(1978)4月21日

発明の数 3
審査請求 未請求

(全 9 頁)

⑯2-(3-フェニル-2-アミノプロピオニル
オキシ)酢酸誘導体

ミユス
フランス国ストラスブール-67
-リュ・コテ・ダジュール3番

⑯特 願 昭52-116540

⑯出 願人 シンセラボ

⑯出 願 昭52(1977)9月27日

フランス国75341パリ・セデツ
クス07アブニュー・ドウ・ピラ-
ール1番

優先権主張 ⑯1976年9月28日⑯フランス国
(FR)⑯76 29057

⑯代 理 人 弁理士 青山葆 外1名

⑯發 明 者 カミュー・ジョルジュ・ヴエル

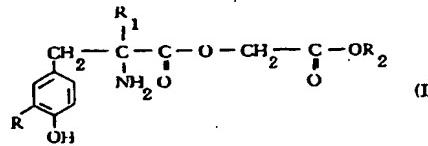
明細書

1.発明の名称

2-(3-フェニル-2-アミノプロピオニル
オキシ)酢酸誘導体

2.特許請求の範囲

1. 一般式 I



[式中、Rは水素原子または水酸基、R₁は水素原子またはメチル基、R₂はフェニルエチル基、炭素原子数1～16のアルキル基またはメチレン基で連結されていることもあるそれぞれ炭素原子数6～16の単環式または多環式の脂環式化合物残基を表わす。]

示される2-(3-フェニル-2-アミノプロピオニルオキシ)酢酸誘導体およびその塩。

2. RがOHである場合およびRとR₁が共に水素原子である場合はL-立体配置をとり、Rが

水素原子でありR₁がメチル基である場合はDL-立体配置をとる第1項記載の化合物。

3. R₂が炭素原子数8～16のアルキル基である第1項または第2項のいずれかに記載の化合物。

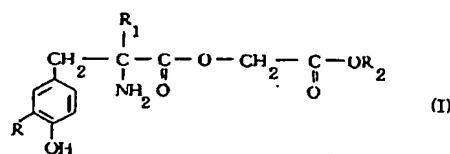
4. RがOHであり、R₁がCH₃であり、R₂が炭素原子数2～16のアルキル基であるかまたはメチレン基で連結されていることがある炭素原子数10または11の脂環式化合物残基であつて、L-立体配置をとる第1項記載の化合物。

5. RがOHであり、R₁がH⁺であり、R₂が炭素原子数2～16のアルキル基またはフェニルエチル基であつて、L-立体配置をとる第1項記載の化合物。

6. RおよびR₁が共に水素原子であり、R₂が炭素原子数2～16のアルキル基であつて、L-立体配置をとる第1項記載の化合物。

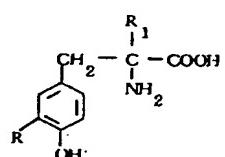
7. Rが水素原子であり、R₁がメチル基であり、R₂が炭素原子数2～16のアルキル基であつて、DL-立体配置をとる第1項記載の化合物。

8. 一般式 I



[式中、Rは水素原子または水酸基、R₁は水素原子またはメチル基、R₂はフェニルエチル基、炭素原子数1～16のアルキル基またはメチレン基で連結されていることもあるそれぞれ炭素原子数6～16の單環式または多環式の脂質式化合物残基を表わす。]

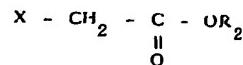
で示される2-(8-フェニル-2-アミノプロピオニルオキシ)酢酸誘導体およびその塩の製造方法であつて、一般式



特開昭53-44539 (2)

[式中、RおよびR₁は前記と同意義。ただし、水酸基およびアミノ基の少くとも一つが保護されていることもある。]

で示される化合物またはその反応性誘導体と一般式



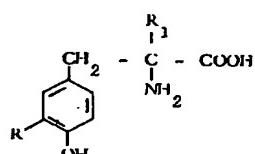
[式中、R₂は前記と同意義。Xはハロゲン原子である。]

で示される化合物を反応させ、その反応成継体中に保護された水酸基またはアミノ基が存在する場合には該保護基を脱離せしめることを特徴とする一般式Iで示される化合物の製造方法。

9. 該保護基が基-C(=O)-OR₃(R₃は脂肪族ま

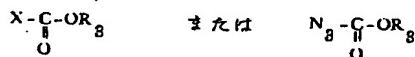
たは芳香族残基、特に1-ブチル基またはベンジル基である。)である第8項記載の製造方法。

10. 一般式



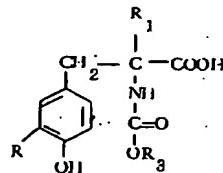
[式中、RおよびR₁は前記と同意義である。]

で示される化合物に一般式



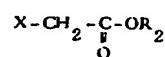
[式中、XおよびR₃は前記と同意義である。]

で示される化合物を反応させて一般式



[式中、R、R₁およびR₃は前記と同意義である。]

で示される化合物を得、これに一般式



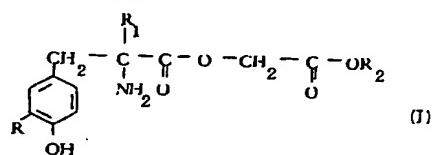
[式中、R₂およびXは前記と同意義である。]

で示される化合物を反応させた後、保護基を脱離せしめることを特徴とする第8項記載の製造方法。

11. ベンゼン核上の水酸基が反応中、基-C(=O)-OR₃

で保護されていることを特徴とする第8項～第10項のいずれかに記載の製造方法。

12. 一般式 I



[式中、Rは水素原子または水酸基、R₁は水素原子またはメチル基、R₂はフェニルエチル基、炭素原子数1～16のアルキル基またはメチレン基で連結されているもあるそれぞれ炭素原子数6～16の單環式または多環式の脂質式化合物残基を表わす。]

で示される2-(8-フェニル-2-アミノプロピオニルオキシ)酢酸誘導体および/またはその

生理学的に許容し得る塩を必須成分とする医薬。

1.3. 生理学的に許容し得る担体または希釈剤を含有する第1~2項記載の医薬。

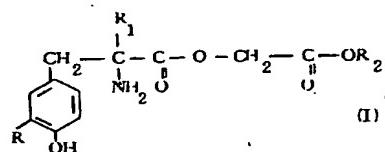
1.4. 心臓血管系に作用する第1~2項または第1~8項のいずれかに記載の医薬。

1.5. 降圧剤である第1~2項~第1~8項のいずれかに記載の医薬。

1.6. 神経系に作用する第1~2項または第1~3項のいずれかに記載の医薬。

3.発明の詳細な説明

本発明は一般式 I



(式中、Rは水素原子または水酸基、R₁は水素原子またはメチル基、R₂はフェニルエチル基、炭素原子数1~16のアルキル基またはメチレン基で連結されていることもあるそれぞれ炭素原子数6~16の单環式化合物残基、多環式化合物

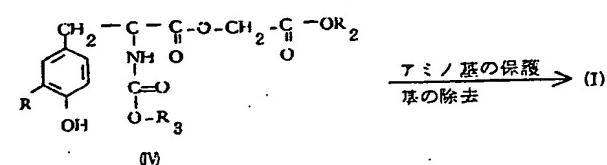
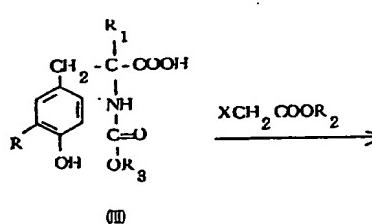
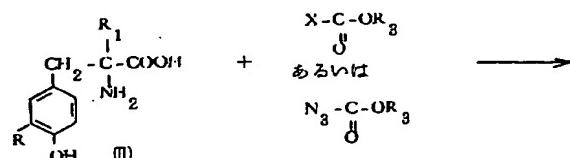
残基または脂環式化合物残基を表わす。)

で示される2-(2-フェニル-2-アミノプロピオニルオキシ)酢酸の新規誘導体およびその塩、特にその生理学的に許容し得る酸付加塩、およびこれらの化合物の製造方法、並びにこれらの化合物を活性成分とするヒトおよび動物用医薬に関する。

一般式 I で示される化合物は、RがOHである場合およびRとR₁が共に水素原子である場合はL-立体配置をとり、Rが水素原子でR₁がメチル基である場合はD,L-立体配位をとる。

本発明に係るDOPA、α-メチル-DOPA およびチロシン誘導体はL-フェニルアラニンから誘導され、α-メチル-チロシン誘導体はD,L-フェニルアラニンから誘導される。

一般式 (I) で示される化合物は、ヒトおよび動物の治療に、就中、心臓血管系分野および/または神経学分野において使用される医薬である。上記化合物は既知の方法、特に以下に示される反応式に従つて製造できる。



この方法で製造する場合、ベンゼン核のOH基を保護基、特に同じ脱離基R₃-O-CO-で同様に保護した方が良い場合もある。

前記式中、R、R₁およびR₂は一般式 (I) における意義と同じであり、Xはハロゲン原子（好ましくは塩素もしくは臭素）を表わし、R₃は脂肪族基もしくは芳香族基、好ましくはアミノ基の保護に適した1-ブチルあるいはベンジル基を表わす。

式 (III) で示されるα-アミノフェニル-プロピオニ酸誘導体とX-C-OR₃あるいはN₃-C-OR₃との

縮合反応はアルカリ媒質中、室温で行うのが好ましい。X-C-OR₃の場合には、ハロゲン化水素補

助剤として塩基を添加することが好ましい。

式 (IV) の化合物とハロゲン化酢酸エステル、X-CH₂-C-OR₂との縮合反応は、好ましくはハロ-

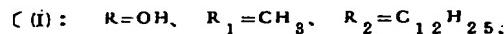
ゲン化水素補助剤としての塩基の存在下、ジメチ

ルホルムアミド(DMF)の如きアプロチック溶媒中で行われる。

この様にして得られた式(I)の化合物を式(II)の化合物に導くためにはNH₂を遊離させることが必要である。これは酸で処理するか(例えばtert-ブチルオキシカルボニル誘導体の場合)あるいは接触水素添加分解反応により(例えばベンジルオキシカルボニル誘導体の場合)行うことができる。

以下に実施例をあげて本発明をさらに詳細に説明する。実施例中、化合物の旋光度は、95%エタノール溶液(化合物濃度2%)にて、25°Cで測定したものである。

実施例1 ラウリル L-2-[3-(3,4-ジヒドロキシフェニル)-2-アミノ-2-メチル-プロピオニルオキシ]アセテートおよびその酸性塩物塩



コード番号: SL 75-892

a) ベンジルクロロ酸エステル

無水エーテル530mLベンジルアルコール

57.8g(0.53モル)を溶かした溶液を水浴に入れて冷却する。マグネチックスターで攪拌しながら、ホスゲン20%(0.58モル)を含むトルエン溶液265mLを滴々滴加する。

滴加が終了したら室温でさらに1時間攪拌した後、この混合物を一夜放置する。次いで50°Cを超えない温度で溶媒を蒸発させると粗ベンジルクロロ酸エステルが無色の油状残渣として得られる。これは精製することなく次の反応に使用する。

b) L-3-(3,4-ジヒドロキシフェニル)

-2-メチル-2-ベンジルオキシカルボニルアミノ-プロピオン酸

2Lの三角フラスコにL-3-(3,4-ジヒドロキシフェニル)-2-アミノ-2-メチル-プロピオニル酸22.9g(0.1モル)、硼砂98.1g(0.1モル)および水500mLを入れる。全てが溶解するまで、窒素気流中、マグネチックスターを用いて攪拌し、2N水酸化ナトリウムでpHを9~9.5に調節する。次いで激しく攪拌し続けながら、ベンジルアルコール0.15モルから得ら

れたベンジルクロロ酸エステルを8時間以上を要して加える。この添加の間、溶液のpHは9~9.5を保つ。

次いでこれをエーテルで2回洗浄する。水相に氷冷した塩酸を加えて酸性にし、半分に希釈し、この溶液をエーテルで抽出する。このエーテル抽出液を合せ、水洗した後硫酸マグネシウムで乾燥し次いで蒸発させる。緑がかつた非常に粘着性のある残渣として得られるL-3-(3,4-ジヒドロキシフェニル)-2-メチル-2-ベンジルオキシカルボニルアミノプロピオン酸は精製することなしに次の反応に使用する。収量13.5g(収率=89%)

c) ラウリル L-2-[3-(3,4-ジヒドロキシフェニル)-2-ベンジルオキシカルボニルアミノ-2-メチルプロピオニルオキシ]アセテート

L-3-(3,4-ジヒドロキシフェニル)-2-メチル-2-ベンジルオキシカルボニルアミノプロピオン酸10g(0.029モル)、ジメチル

ホルムアミド45mL、ジシクロヘキシルアミン5.26g(0.029モル)、ラウリルクロロアセテート7.6g(0.029モル)(この化合物の製法についてはA. Banielら、J. org. chem. 1948, 13, 791頁参照)および汎化ナトリウム(触媒)250mgを混合する。この混合物を15時間攪拌する。次いで汎過によってジシクロヘキシルアミンの塩酸塩を除去し、酢酸エチルで洗浄する。かつての油状物質を集め、これをシリカゲルカラムに通す。溶出液としては、最初は酢酸エチルとヘキサン(2:8)の混合物、次いで酢酸エチルとヘキサン(2.5:7.5)の混合物を用いる。

淡黄色油状のラウリル L-2-[3-(3,4-ジヒドロキシフェニル)-2-ベンジルオキシカルボニルアミノ-2-メチルプロピオニルオキシ]アセテート12gが得られる。(収率72%)

薄層クロマトグラフィー(酢酸エチル/ヘキサン=5/5)で単一スポットを示す。R_f 値=0.64 [α]_D=+5.4°

d) ラウリル L-2-[3-(3,4-ジヒド

コード番号: S L 75-890

ロキシフェニル) - 2 - アミノ - 2 - メチルプロピオニルオキシ)アセテートの酸性塩酸塩

イソプロピルアルコール 1 1 5 ml 中に先の化合物 1 2 9 (0.021 モル)を入れ、この溶液を亜酸 2.9 g (0.023 モル) および 1.0 % パラジウム / 炭素 1.2 g の存在下で 24 時間大気圧で水素添加分解する。

次いで触媒を沪過し、残渣を減圧下で蒸発乾固する。固状の塩酸塩をエーテルにとり、沪過する。このラウリル L - 2 - [3 - (3,4 - ジヒドロキシフェニル) - 2 - アミノ - 2 - メチルプロピオニルオキシ)アセテートの酸性塩酸塩を、数滴のイソプロピルアルコールを含む酢酸エチルで 8 回再結晶する。

116 ℃で融解する細かい光沢のある結晶性の塩が得られる。收量 7.7 g (收率 65 %)

実施例 2 テトラデシル L - 2 - [3 - (3,4 - ジヒドロキシフェニル) - 2 - アミノプロピオニルオキシ)アセテートおよびその塩酸塩

(I): R=OH, R₁=H, R₂=C₁₄H₂₉,

) - 2 - アミノプロピオニルオキシ)アセテート 塩酸塩 1 4.6 g が白色結晶として得られる。融点 148 ℃、收率 60 % $[\alpha]_D^1 = +4.8^\circ$

実施例 3 n-テトラデシル L - 2 - [3 - (3,4 - ジヒドロキシフェニル) - 2 - アミノ - 2 - メチルプロピオニルオキシ)アセテートおよびその酸性塩酸塩

(I): R=OH, R₁=CH₃, R₂=C₁₄H₂₉, コード番号: S L 76-868)

実施例 1 および 2 に記載した方法と類似の方法でベンジルクロロ姫酸エステル、L - 3 - (3,4 - ジヒドロキシフェニル) - 2 - ベンジルオキシカルボニルアミノ - 2 - メチルプロピオニ酸および n-テトラデシル L - 2 - [3 - (3,4 - ジヒドロキシフェニル) - 2 - ベンジルオキシカルボニルアミノ - 2 - メチルプロピオニルオキシ)アセテート (黄色の油状液体で、收率は 79 %) を順次製造する。

この最終生成物 1 0 g (0.167 モル)、イソプロピルアルコール 1 0 0 ml、亜酸 2.8 g (0.0

a) 実施例 1 に記載した方法と類似の方法でベンジルクロロ姫酸エステル、次いでガラス状の生成物である L - 3 - (3,4 - ジヒドロキシフェニル) - 2 - ベンジルオキシカルボニルアミノプロピオニ酸 (これは精製することなく使用する)、次いでテトラデシル L - 2 - [3 - (3,4 - ジヒドロキシフェニル) - 2 - ベンジルオキシカルボニルアミノプロピオニルオキシ)アセテート (68 ℃で融解する) を順次製造する。

b) イソプロピルアルコール 4 5 0 ml に溶かした上記最後の化合物 2 9.3 g (0.05 モル) を、大気圧中で約 20 時間、ベンジルクロライド 6.6 5 g (0.0525 モル) および 1.0 % パラジウム / 炭素 3 g の存在下で水素添加分解する。

触媒を沪過した後、沪液を減圧下に蒸発乾固する。残渣をエーテルにとつて沪過し、この生成物をイソプロピルアルコールおよび酢酸エチル (4 : 6) の混合物で数回再結晶するとテトラデシル L - 2 - [3 - (3,4 - ジヒドロキシフェニル

184 モル) および 1.0 % パラジウム / 炭素 1 g の混合物を大気圧で約 24 時間水素添加分解する。

触媒を沪過した後、沪液を蒸発乾固し、得られた塩酸塩の沈殿をエーテルにとり沪過する。

生成物をイソプロピルアルコールを数滴含有する酢酸エチルで 8 回再結晶すると n-テトラデシル L - 2 - [3 - (3,4 - ジヒドロキシフェニル) - 2 - アミノ - 2 - メチルプロピオニルオキシ)アセテートの酸性塩酸塩の白色結晶 6.6 g を得る (收率 71 %)。融点 123.5 ℃ $[\alpha]_D^1 = +5.8^\circ$

実施例 4 エチル L - 2 - [3 - (4 - ヒドロキシフェニル) - 2 - アミノプロピオニルオキシ)酢酸エステルおよびその塩酸塩

(I): R=H, R₁=H, R₂=C₂H₅ コード番号: S L 75-873)

a) アジド姫酸 - 1 - プチルエステル 酢酸 4.8 ml に 1 - プチルオキシカルボニルヒドラン 6.0 g を入れ約 80 ℃で溶解させる。次いで水 7.2 ml で希釈し、氷 - 食塩浴で -2 ℃に冷却

特許昭53-44539(6)

フェニル) - 2 - アミノプロピオニルオキシ) 酸
酸エステルの塩酸塩

L - プチルオキシカルボニル - L - チロシン 7
9 (0.025モル)、ジシクロヘキシルアミン 4.
589 (0.025モル) およびプロモ酢酸エチル
4.189 (0.025モル) の混合物を 40 ml のジ
メチルホルムアミド中で 1 時間搅拌する。生成
したジシクロヘキシルアミンの臭化水素酸塩を汎
過し酢酸エチルで洗净する。沪液を合せて減圧下
に蒸発乾固する。得られた油状残渣を酢酸エチル
にとり、2N 硫酸溶液で 2 回、水で 1 回、重炭酸
カリウム溶液で 2 回、最後に水で 1 回洗净する。
硫酸マグネシウムで乾燥した後、この溶液を蒸発
乾固する。得られた油状残渣を、塩化水素ガス 1.
89 (0.05モル) を含む酢酸 50 ml に溶解する。
30 分間放置した後、減圧下で蒸発乾固し、イ
ソブロバノールおよびエーテルの混合物で数回再
結晶する。融点 176 ℃ の塩酸塩 5.79 (收率 7
%) が得られる。[α]D = +12.2°

実施例 5 アダマンチル L - 2 - [3 - (3,

する。

マグネチックスタラーで搅拌しながら、水 48
ml IC 容器した硝酸ナトリウム 34.6 g を速度を約
0 度に保ちながら滴々滴加する。添加終了後、1
時間半搅拌を続け、水 60 ml で希釈した後上層の
有機層を傾斜法でとる。水層を 3 ~ 4 回ベンタング
で抽出し、その抽出液を先の有機層と混合する。
得られた溶液を水 30 ml ずつで 5 回、次いで 1 N
の炭酸カリウム溶液 60 ml ずつで 8 回、最後に水
60 ml ずつで 8 回洗净する。硫酸マグネシウムで
乾燥した後、常温で溶液を蒸発させる。

粗アジド銀酸 - L - プチルエステル 5.9 g (收
率 97%) が得られ、これは精製することなく使
用する。この化合物の沸点は 84 ℃ / 1.2 mmHg
である。

b) 先の実施例に記載した条件と類似の条件下
で L - プチルオキシカルボニル - L - チロシン
中間体を製造する。この化合物は市販品を使用し
てもよい。

c) エチル L - 2 - [3 - (4 - ヒドロキシ

4 - ジヒドロキシフェニル) - 2 - アミノ - 2 -
メチルプロピオニルオキシ) アセテートおよびそ
の酸性亜鉛塩

(I): R=OH, R₁=CH₃, R₂=

コード番号: SL 76 - 861)

a) アダマンチルクロロアセテート

クロロアセチルクロライド 24.8 g (0.22モル)
および 1 - ヒドロキシアダマンタン 8.04 g
(0.2モル) の混合物を、溶液となるまで 50 ~
60 ℃ の油浴で加热する。冷却するとアダマンチ
ルクロロアセテートが析出する。この混合物に氷
水を加えた後、エーテルで抽出する。有機層を水
洗し、次いで重炭酸カリウム溶液で洗净した後、
もう一度水洗し、乾燥した後蒸発乾固する。最
少量のヘキサンで 1 回再結晶すると、光沢のある白
色結晶 8.03 g が得られる。融点 75 ℃、收率 6
%。

b) L - 2 - (3,4 - ジヒドロキシフェニル)
- 2 - メチル - 2 - ベンジルオキシカルボニルア
ミノ - プロピオン酸

実施例 1 に記載した方法でこの化合物を製造す
ることができる。

c) アダマンチル L - 2 - [3 - (3,4 - ジ
ヒドロキシフェニル) - 2 - ベンジルオキシカル
ボニルアミノ - 2 - メチルプロピオニルオキシ)
アセテート

先の実施例に記載の方法と類似の条件下でこの
化合物を製造することができる。かつての油状物
質が得られ、これをシリカゲルカラムに通す。溶
出液としては、最初はヘキサンと酢酸エチル (8
: 2) の混合物、次いでヘキサンと酢酸エチル (7
: 3) の混合物を用いる。

この様にしてかなり厚みのある、ガラス質の淡
黄色化合物 7.6 g を得ることができる。收率 49
%, [α]D = +8.3°

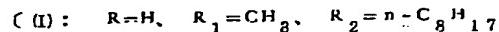
d) アダマンチル L - 2 - [3 - (3,4 - ジ
ヒドロキシフェニル) - 2 - アミノ - 2 - メチル
プロピオニルオキシ) - アセテートの酸性亜鉛塩

酢酸 1.95 g (0.0154モル) および 10 %
パラジウム / 炭素 760 mg の存在下で、イソブロ

ルオキシフェニル) - 2 - ベンジルオキシカルボニルアミノ - 2 - メチルプロピオニルオキシ)アセテート 7.6 g (0.014 モル) を 24 時間大気圧下で水素添加分解する。

反応終了後、触媒を沪過し、沪液を蒸発乾固する。残渣をエーテルにとり沪過する。生成物を少量のエーテルを加えた酢酸エチルおよびイソプロピルアルコール (6 : 4) の混合物で 8 回再結晶する。アダマンチル L-2-[3-(3,4-ジヒドロキシフェニル)-2-アミノ-2-メチルプロピオニルオキシ]アセテートの塩酸塩 3.1 g を得る。融点 139 ℃、收率 45 %

実施例 6 オクチル D,L-2-[3-(4-ヒドロキシフェニル)-2-アミノ-2-メチルプロピオニルオキシ]アセテートおよびその塩酸塩



コード番号: SL 76-877

a) D,L-2-(4-ベンジルオキシカルボニ

L-α-メチルチロシン 2.15 g (0.11 モル) を水 220 ml に懸濁し、2 N苛性ソーダ溶液を加えて pH を 8~9 に調節する。この懸濁液を搅拌しておき、ベンジルアルコール 0.264 モルから得られたクロロ蛹酸ベンジルエステルをおよそ 2 時間を要して加える。この間、2 N苛性ソーダ溶液を加えて pH を 8~9 に保つ。その後室温でさらに 2 時間搅拌する。半ば冷却した塩酸で酸性にし、酢酸エチルで抽出する。酢酸エチル層を水で 8 回洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、蒸発乾固すると非常に粘稠な黄色油が得られる。これはそのまま使用する。

b) オクチル D,L-2-[3-(4-ベンジルオキシカルボニルオキシフェニル)-2-ベニジルオキシカルボニルアミノ-2-メチルプロピオニルオキシ]アセテート

上で得た化合物 2.04 g (0.044 モル)、ジメチルホルムアミド 6.5 ml、ジシクロヘキシルア

2字挿入

ミン 7.25 g (0.04 モル)、オクチルクロロアセテート 8.8 g (0.04 モル) および沃化ナトリウム (触媒) 2.50 g からなる混合物を 1.5 時間搅拌する。生成したジシクロヘキシルアミンの塩酸塩を沪過し、酢酸エチルで洗浄した後、沪液を蒸発させる。残渣を酢酸エチルにとり、水、醇および重炭酸カリウムで数回洗浄する。この溶液を硫酸マグネシウムで乾燥し、蒸発乾固する。油状残渣をシリカゲルカラムに入れ、酢酸エチル/ヘキサンの混合物を用いて溶出すると黒色の油状物質が得られる。

c) オクチル D,L-2-[3-(4-ヒドロキシフェニル)-2-アミノ-2-メチルプロピオニルオキシ]-アセテートの塩酸塩

上で得た化合物 1.66 g (0.0262 モル)、イソプロピルアルコール 14.5 ml、ベンジルクロライド 3.5 g (0.0275 モル)、および 10 % パラジウム/炭素 2.5 g からなる混合物を大気圧下で 24 時間水素添加分解する。触媒を沪過し、沪液を蒸発乾固する。塩酸塩をエーテルにとり沪

過する。酢酸エチル/イソプロパノールの混合物で再結晶して白色結晶を得る。融点 (メトラー) = 169 ℃

上記実施例に示した化合物及び類似の方法により製造された化合物を以下の表 I に挙げる。化合物の構造は分析、IR スペクトルおよび NMR スペクトルにより確認した。

表I

化合物番号	コード番号	R	R ₁	R ₂	特性
1 (発明1)	SL 75-892	OH	CH ₃	C ₁₂ H ₂₅	酸性液体m, p. 116
2 (発明2)	SL 75-890	OH	H	C ₁₄ H ₂₉	塩 鹼 m, p. 148
3 (発明3)	SL 76-863	OH	CH ₈	C ₁₄ H ₂₉	酸性液体m, p. 1235
4 (発明4)	SL 75-879	H	H	C ₂ H ₅	塩 鹼 m, p. 176
5 (発明5)	SL 76-861	OH	CH ₈	アタマンチル	酸性液体m, p. 139
6	SL 75-855	OH	H	C ₂ H ₅	塩 鹼 m, p. 173
7	SL 75-856	OH	H	n-C ₈ H ₁₇	塩 鹼 m, p. 155
8	SL 75-857	OH	H	n-C ₁₂ H ₂₅	塩 鹼 m, p. 146
9	SL 76-858	OH	H	n-C ₁₆ H ₃₃	塩 鹼 m, p. 146
10	SL 75-874	H	H	n-C ₈ H ₁₇	塩 鹼 m, p. 168
11	SL 75-875	H	H	n-C ₁₂ H ₂₅	塩 鹼 m, p. 164
12	SL 75-876	H	H	n-C ₁₆ H ₃₃	塩 鹼 m, p. 168
23	SL 76-864	OH	CH ₃	-CH ₂ -	酸性液体m, p. 155
24	SL 76-875	OH	CH ₃	n-C ₁₂ H ₂₇	酸性液体m, p. 115
25	SL 76-876	OH	CH ₃	n-C ₁₅ H ₃₁	酸性液体m, p. 1205
26	SL 77-856	OH	CH ₃	7-アマンチノチル	酸性液体m, p. 176
27	SL 77-857	OH	CH ₃	-CH ₂ -n- <i>c</i> - <i>h</i> -n- <i>c</i> - <i>h</i> -	酸性液体m, p. 156
28	SL 77-858	OH	CH ₃	廿イソボルニル	酸性液体m, p. 158
29 (発明6)	SL 76-877	H	CH ₃	n-C ₈ H ₁₇	塩 鹼 m, p. 169
30	SL 76-878	H	CH ₃	n-C ₁₂ H ₂₅	塩 鹼 m, p. 155

表II (つづき)

化合物番号	コード番号	R	R ₁	R ₂	特性
1.3	SL 75-888	OH	H	n-C ₁₁ H ₂₃	塩 鹼 m, p. 151
1.4	SL 75-889	OH	H	n-C ₁₈ H ₂₇	塩 鹼 m, p. 149
1.5	SL 75-891	OH	CH ₃	C ₂ H ₅	中性液体m, p. 146
1.6	SL 75-893	OH	CH ₃	n-C ₁₀ H ₃₈	酸性液体m, p. 124
1.7	SL 75-899	OH	H	n-C ₁₀ H ₂₁	塩 鹼 m, p. 154
1.8	SL 75-900	OH	H	-CH ₂ -CH ₂ -C ₆ H ₅	塩 鹼 m, p. 173
1.9	SL 76-904	OH	CH ₃	n-C ₈ H ₁₇	酸性液体m, p. 114
2.0	SL 76-859	OH	CH ₃	-CH ₂ -C ₃ H ₈	酸性液体m, p. 135
2.1	SL 76-860	OH	CH ₃	n-C ₆ H ₁₃	酸性液体m, p. 118
2.2	SL 76-862	OH	CH ₃	-CH ₂ -CH ₂ -CH ₃	酸性液体m, p. 111

表II (つづき)

化合物番号	コード番号	R	R ₁	R ₂	特性
1.2	SL 75-888	OH	H	n-C ₁₁ H ₂₃	塩 鹼 m, p. 151
1.4	SL 75-889	OH	H	n-C ₁₈ H ₂₇	塩 鹼 m, p. 149
1.5	SL 75-891	OH	CH ₃	C ₂ H ₅	中性液体m, p. 146
1.6	SL 75-893	OH	CH ₃	n-C ₁₀ H ₃₈	酸性液体m, p. 124
1.7	SL 75-899	OH	H	n-C ₁₀ H ₂₁	塩 鹼 m, p. 154
1.8	SL 75-900	OH	H	-CH ₂ -CH ₂ -C ₆ H ₅	塩 鹼 m, p. 173
1.9	SL 76-904	OH	CH ₃	n-C ₈ H ₁₇	酸性液体m, p. 114
2.0	SL 76-859	OH	CH ₃	-CH ₂ -C ₃ H ₈	酸性液体m, p. 135
2.1	SL 76-860	OH	CH ₃	n-C ₆ H ₁₃	酸性液体m, p. 118
2.2	SL 76-862	OH	CH ₃	-CH ₂ -CH ₂ -CH ₃	酸性液体m, p. 111

本発明に係る化合物を薬理実験にかけたところ

・神經系および心臓血管系分野において価値ある性質を示した。また、この一連の化合物の活性は、1号注入弱いことがわかつた。

RがOH、R₁がHである式(I)の化合物は、スプラーク・ドーレイ系 (Sprague-Dawley) の雄ラットにおいて、モルヒネによつて引き起とされるカタレプシーに対して強い活性を呈する。例えば SL 75-857 および SL 75-890 の DA 50 頃 (50% 有効量) (腹腔内投与) は、300 mg/kg であり、対照化合物として選んだ L-DOPA の DA 50 頃は同じ実験条件下に於いて 600 mg/kg であつた。

RがH、R₁がCH₃である式(II)の化合物、特に SL 76-877 および 76-878 の化合物は脳内カテコールアミンの減少作用に関して、α-メチルチロシンのメチルエステルよりも活性が強し。

RがOHであり、R₁がHである式(III)の化合物

RおよびR₁がHであり、R₁がCH₃である式(I)の化合物は、とりわけパーキンソン病の治療に有効である。これは経口投与に適した通常の全ゆる剤型（例えば錠剤、糖衣錠、ゼラチン被覆丸剤、カプセル剤、嚢包、飲料用溶液または懸濁液など）にして投与する。投与量は一投与単位当たり、例えば0.100～0.800gであり、1日投与量としては、0.100～8gが適している。

RがOHであり、R₁がCH₃である式(I)の化合物あるいはRおよびR₁が共に水素を表わす一般式(I)の化合物は抗中枢性高血圧作用を示す。この研究は、オカモトまたはチャールスリバー系の遺伝的高血圧症雄ラットを用いて行つた。これらの化合物は、心臓の搏動に感知し得る程の影響を与えることなく、心臓収縮性の動脈圧を降下せしめた。50mg/kgの投与量の場合、化合物を投与してから2時間後において、20～66%の収縮性血圧低下が観察され、24時間後に於いても15～54%の減少がみられた。最も活性の強かつた化合物はSL 75-892、SL 76-86

RがOHであり、R₁がCH₃である式(I)の化合物またはRおよびR₁が共に水素である式(I)の化合物は種々のタイプの高血圧の治療に有効である。その投与方法は、RがOHであり、R₁がHである化合物の場合に示したものと同様であるが、この場合の一日の投与量は、通常さらに低く、0.100g～5gである。これらの化合物は非常に持続性が良いので、たびたび投与する必要がない。

式(I)の化合物は経口投与するのが好ましいが、直腸投与または非経口投与に適した剤型にして投与することもできる。

表 II

化 合 物	投与量 mg/kg (直腸内投与)	動物数	血 壓 (コントロール値) (mm/Hg)	8 時間		24 時間	
				△ (mmHg)	△%	△ (mmHg)	△%
プラセボ	—	5	205±10.7	-9±5.6	—	+1±2.9	—
α-メチル DOPA	50	5	200±6.8	-14±10.6	-7	-7±8.9	-4
SL 75-892	50	5	197±3.0	-28±8.1	-14	-15±9.0	-8
SL 76-861	50	5	197±2.6	-61±10.4	-81	-46±15.6	-23
SL 76-863	50	5	207±4.4	-19±5.6	-9	-28±8.9	-11